

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 29 487 A 1**

21 Aktenzeichen: 197 29 487.1
22 Anmeldetag: 10. 7. 97
43 Offenlegungstag: 14. 1. 99

51 Int. Cl. 6:
A 61 K 9/16
A 61 K 31/275
A 61 K 31/19
A 61 K 9/22
A 61 K 9/52

1-903 U.S. PTO
09/873431
06/05/03

DE 197 29 487 A 1

71 Anmelder:

Arzneimittelwerk Dresden GmbH, 01445 Radebeul,
DE

72 Erfinder:

Hoffmann, Torsten, 01309 Dresden, DE; Liebold,
Klaus, 01307 Dresden, DE; Wolf, Joachim, 01445
Radebeul, DE; Schumacher, Heiko, Dr., 63741
Aschaffenburg, DE

56 Entgegenhaltungen:

EP	7 29 751 A1
EP	6 72 416 A1
EP	3 51 580 A2
WO	93 18 753

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung aus einer Matrix

57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung aus einer Matrix, wobei der Wirkstoff oder eine Wirkstoff-Kombination, allein oder mit Hilfsstoffen gemischt, unter Zugabe von Bindemitteln oder Bindemittelgemischen, die entweder bei der Zugabe geschmolzen sind oder erst während dieses Prozesses durch Erwärmung in den geschmolzenen Aggregatzustand überführt, anschließend granuliert, nach dem Abkühlen gesiebt und das dann erhaltene Granulat in einer Wirbelschicht unter Erwärmung nachbehandelt wird.

DE 197 29 487 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung, bei dem der Wirkstoff aus einer Matrix freigesetzt wird.

Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung sind den therapeutischen Erfordernissen weitgehend angepaßte Darreichungsformen, deren Arzneistofffreisetzung durch Mechanismen gesteuert wird, die von physiologischen Bedingungen (pH-Wert, Enzyme, Art und Qualität der Nahrung) nicht oder in nicht signifikantem Ausmaß beeinflusst werden. Nach den angewandten Steuerungsprinzipien unterscheidet man zwischen diffusions-, matrix-, quellungs-, membran-, oder chemischkontrollierter Freisetzung. Nach der umfassenderen Definition der Amerikanischen Food and Drug Administration werden unter controlled release products Formulierungen verstanden, die bestimmt sind, den aktiven Bestandteil in Raten freizusetzen, die sich signifikant von den entsprechenden Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung unterscheiden. Diese Definition schließt alle Typen von Retard (Depot)-Arzneiformen sowie solche mit zeitlich fixierter Freisetzung, beispielsweise magensaftresistente Präparate ein.

Aus der vorliegenden Literatur sind eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung derartiger Formulierungen bekannt.

Beispielsweise wird im EP 324 989 die Herstellung einer neuen galenischen Formulierung mit kontrollierter Freisetzung mittels Naßgranulation beschrieben, wobei der Wirkstoff mit entsprechenden Hilfsstoffen gemischt und in 95%-igem Ethanol granuliert wird. Nach anschließender Trocknung wird das erhaltene Granulat auf die gewünschte Größe gesiebt.

Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung können auch auf dem Wege der Schmelzgranulation hergestellt werden, wie beispielsweise in DE 24 26 812 beschrieben. Hierbei liegt der bindende Bestandteil in einem flüssigen Aggregatzustand vor, da die Prozeßtemperatur bei der Granulation höher ist als die Schmelztemperatur des niedragschmelzenden Bestandteils.

Weitere im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Herstellung von Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung sind die Granulation oder Extrusion, wie beispielsweise in DE 44 08 326 beschrieben.

Die mit den bekannten Verfahren erhaltenen Wirkstoffzubereitungen weisen teilweise eine unvollständige Freisetzungsverzögerung oder große Streuungen in den Einzelwerten der Wirkstofffreisetzung auf. Das kann sich besonders nachteilig für den Patienten auswirken, da die Einhaltung der gewünschten Plasmakonzentration und damit die Bioverfügbarkeit nicht gewährleistet werden kann.

Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein neues, technisch einfaches Verfahren zur Herstellung von Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung zu entwickeln, welches reproduzierbare Wirkstofffreisetzen ermöglicht.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß der Wirkstoff oder eine Wirkstoff-Kombination, allein oder mit Hilfsstoffen gemischt, unter Zugabe von Bindemitteln oder Bindemittelgemischen, die entweder bei der Zugabe geschmolzen sind oder erst während dieses Prozesses durch Erwärmung in den geschmolzenen Aggregatzustand überführt werden, granuliert, nach dem Abkühlen gesiebt und das erhaltene Granulat anschließend in einer Wirbelschicht unter Erwärmung nachbehandelt wird.

Es wird hierbei so vorgegangen, daß der Wirkstoff, der wasserunlöslich als auch wasserlöslich sein kann, in einem

Intensivmischer vorgelegt oder vorher mit Hilfsstoffen gemischt wird und unter Zugabe von Bindemitteln oder Bindemittelgemischen, die entweder bei der Zugabe geschmolzen sind oder erst während des Prozesses im Intensivmischer durch Erwärmung in den geschmolzenen Aggregatzustand überführt werden, bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C in einem Intensivmischer granuliert wird.

Als Intensivmischer können Schnellmischer mit oder ohne beheiz- bzw. kühlbaren Mantel wie Gral Coilette oder Diosna eingesetzt werden. Besonders vorteilhaft ist das erfindungsgemäße Verfahren bei Mischern, die über keine Mantelheizung verfügen.

Nach dem Abkühlen kann das so erhaltene Granulat über ein Sieb, beispielsweise der Maschenweite 3,0 mm gesiebt und in einem Wirbelschichtgranulator in der Wirbelschicht solange erwärmt werden, bis der Schmelzpunkt des eingesetzten schmelzbaren Bindemittels im Gemisch erreicht ist. Die Nachbehandlung wird im Temperaturbereich von 30–100°C unter Zufuhr erwärmter Luft bis zu dem Zeitpunkt fortgeführt, wo das Wirbelbett beinahe zusammenbricht. Anschließend wird wieder gekühlt.

Nach dieser thermischen Nachbehandlung kann das nochmals gesiebte Granulat mit geeigneten Tablettierhilfsstoffen gemischt, in Kapseln gefüllt oder zu Tabletten gepreßt und gegebenenfalls mit einer Filmschicht überzogen oder dragiert werden.

Überzüge können beispielsweise solche auf der Basis von Polymethacrylsäure-Derivaten oder Cellulosederivaten sein.

Die Herstellung von Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ist insbesondere für Substanzen aus folgenden Wirkstoffklassen geeignet:

Nonsteroidale Antiinflammatorika, Broncholytika, Vasodilatoren, Muskelrelaxantia, Antirheumatika wie Diclofenac, Antiphlogistika, Antiepileptika wie Carbamazepin, Antihypertonika, Antihistaminika, Antikoagulantia, Darmtherapeutika, Zytostatika, Calciumantagonisten wie Verapamil und Nardiaka.

Als Bindemittel können Substanzen verwendet werden, die einen Schmelzpunkt zwischen 35 und 90°C aufweisen. Geeignete Bindemittel sind: Wasserlösliche beziehungsweise quellbare Bindemittel wie Macrogol, Polyvidon, Polymethacrylsäure-Derivate (Eudragit), lipophile Bindemittel wie Paraffin, Cetylpalmitat, Fettalkohole, wie Cetylalkohol, Bienenwachs, Carnaubawachs, hydrierte Pflanzenöle, Triglyceride und Stearinsäure.

Diese Stoffe stellen nur eine beispielhafte Aufzählung dar, so daß auch Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung mit anderen aktiven Substanzen und Bindemitteln auf diesem Wege hergestellt werden können.

Es war nicht vorhersehbar, daß die Formulierungen aus Granulaten, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden, auch bei veränderten Rezepturen reproduzierbare kontrollierte Freisetzungsraten mit sehr engen Einzelwertstreuungen aufweisen.

Durch die erfindungsgemäße thermische Nachbehandlung kann überraschenderweise eine Einstellung der spezifischen Freisetzungseigenschaften erfolgen.

Durch diese Nachbehandlung, die durch Erwärmung in der Wirbelschicht nach vorheriger Oberflächenvergrößerung durch die Siebung erfolgt, wird eine, abhängig von den Rezepturanteilen, vollständige Einbettung beziehungsweise Umhüllung des Wirkstoffes im oder durch das Bindemittel in der Matrix erreicht. Das führt zu einer spezifikationsgerechten Freisetzungsverzögerung ohne daß unproportionale Verluste in der Wirbelschicht Abweichungen beim Wirkstoffgehalt zum Ergebnis haben.

In den Abb. 1–3 wird dieser Sachverhalt verdeutlicht:

Abb. 1 Auswirkung der erfindungsgemäßen Nachbehandlung auf die Wirkstofffreisetzung von Diclofenac-Natrium im Vergleich zu einem nach konventioneller Schmelzgranulation im Intensivmischer gemäß Stand der Technik ohne Nachbehandlung hergestellten Granulat

Abb. 2 Vergleich der Einzelwertstreuungen der Wirkstofffreisetzung der Darreichungsformen der nach den beiden in Abb. 1 betrachteten Verfahren

Abb. 3 Freisetzungverzögerung, die ausschließlich durch den Kern und damit durch die Granulationsbedingungen determiniert ist.

Der Überzug hat auf die Wirkstofffreisetzung keinen signifikanten Einfluß.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist generell anwendbar für die Realisierung spezifischer Freisetzungsraten, da durch die sichergestellte optimale Einbettung bzw. Umhüllung des oder der Arzneistoffe spezifische Verfügbarkeiten durch die Wahl eines geeigneten Bindemittels verfahrensseitig erreicht werden können.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren verdeutlichen.

Beispiel 1

Tablette mit einem Gehalt von 100 mg Diclofenac-Natrium in mg/Tablette bestehend aus:

Saccharose	105,00
Diclofenac-Natrium	100,00
Cetylalkohol	55,20
Siliciumdioxid	0,52
Magnesiumstearat	1,30
Polyvidon	1,28
Gesamt	263,30

Es werden Saccharose und der Wirkstoff Diclofenac-Natrium gemischt. Anschließend erfolgt die Zugabe des geschmolzenen Cetylalkohols (Temperatur $65 \pm 2^\circ\text{C}$) in einem Intensivmischer. Nach einer Granulierzzeit von weniger als 10 Minuten kommt es zu einem Leistungsanstieg und die Granulation wird abgebrochen. Das Granulat wird über ein geeignetes Sieb gegeben. Danach erfolgt die Nachbehandlung in einem Wirbelschichtgranulator, wobei die Zulufttemperatur $60\text{--}75^\circ\text{C}$ beträgt. Bei ca. 43°C Produkttemperatur beginnt das Bindemittel zu schmelzen und die weitere Granulatbildung setzt ein. Bevor das Wirbelbett zusammenbricht ist der Endpunkt der Granulation erreicht und es wird gekühlt.

Anschließend wird nochmals gesiebt. Nach Zugabe von Siliciumdioxid, Magnesiumstearat und Polyvidon wird gemischt und die entstandene Tablettiermischung zu Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 100 mg verpreßt.

Beispiel 2

Tablette mit einem Gehalt an 120 mg Verapamilhydrochlorid in mg/Tablette, bestehend aus:

Verapamilhydrochlorid	120
Cetylalkohol	183
Cellulose	101
Siliciumdioxid	2
Magnesiumstearat	4
Gesamt	410

Zum Wirkstoff Verapamilhydrochlorid wird unter Rühren in einem Intensivmischer geschmolzener Cetylalkohol ge-

geben. Nach kurzer Granulierzzeit wird das Granulat entnommen, gesiebt und dann in der Wirbelschicht aufgeheizt. Ab einer Produkttemperatur von ca. 43°C setzt der gewünschte Schmelzprozeß ein, welcher bis zu einem Endpunkt bevor das Wirbelbett zusammenbricht fortgesetzt wird. Danach wird sofort gekühlt, gesiebt und mit Siliciumdioxid und Magnesiumstearat gemischt. Es werden Tabletten mit einem Gehalt von 120 mg Verapamilhydrochlorid hergestellt.

Beispiel 3

Verapamilhydrochlorid	120
Cetylalkohol	66
Cellulose	101
Saccharose	117
Siliciumdioxid	2
Magnesiumstearat	4
Gesamt	410

Die Herstellung erfolgt analog den Beispielen 1 und 2.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung aus einer Matrix **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff oder eine Wirkstoff-Kombinationen, allein oder mit Hilfsstoffen gemischt, unter Zugabe von Bindemitteln oder Bindemittelgemischen, die entweder bei der Zugabe geschmolzen sind oder erst während dieses Prozesses durch Erwärmung in den geschmolzenen Aggregatzustand überführt werden, granuliert, nach dem Abkühlen gesiebt und das erhaltene Granulat anschließend in einer Wirbelschicht unter Erwärmung nachbehandelt wird.
2. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl wasserlösliche als auch wasserunlösliche Wirkstoffe eingesetzt werden können.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß Substanzen aus folgenden Wirkstoffklassen eingesetzt werden können: nonsteroidale Antiinflammatorika, Broncholytika, Vasodilatoren, Muskelrelaxantia, Antirheumatika, Antiphlogistika, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihistaminika, Antikoagulantia, Darmtherapeutika, Zytostatika, Calciumantagonisten, Kardiaka.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Diclofenac, Verapamil oder Carbamazepin eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzten Bindemittel einen Schmelzpunkt im Temperaturbereich zwischen 35°C und 90°C aufweisen.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel wasserlösliche beziehungsweise quellbare Stoffe, wie Macrogol, Polyvidon, Polymethacrylsäure-Derivate oder lipophile Stoffe, wie Paraffin, Cetylpalmitat, Fettaikohole, Bienenwachs, Carnaubawachs, hydrierte Pflanzenöle, Triglyceride oder Stearinsäure verwendet werden.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulierung in einem Temperaturbereich zwischen 10 und 100°C durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nachbehandlung in einem Temperaturbereich zwischen 30 und 100°C durchgeführt wird.

9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat in der Wirbelschicht bei einer Temperatur größer gleich der Schmelztemperatur des jeweilig eingesetzten schmelzbaren Bindemittels nachbehandelt wird. 5
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Granulator ein Intensivmischer mit oder ohne beheizbeziehungsweise kühlbaren Mantel eingesetzt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die thermische Nachbehandlung in einem Wirbelschichtgranulator oder Wuster durchgeführt wird. 10
12. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Wirkstoff-Granulat, hergestellt gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das so hergestellte Granulat in 15 Kapseln gefüllt oder zu Tabletten verpreßt und gegebenenfalls mit einer Filmschicht überzogen oder dragiert wird.
13. Wirkstoff-Zubereitungen, hergestellt gemäß Anspruch 1. 20

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Abbildung 1:

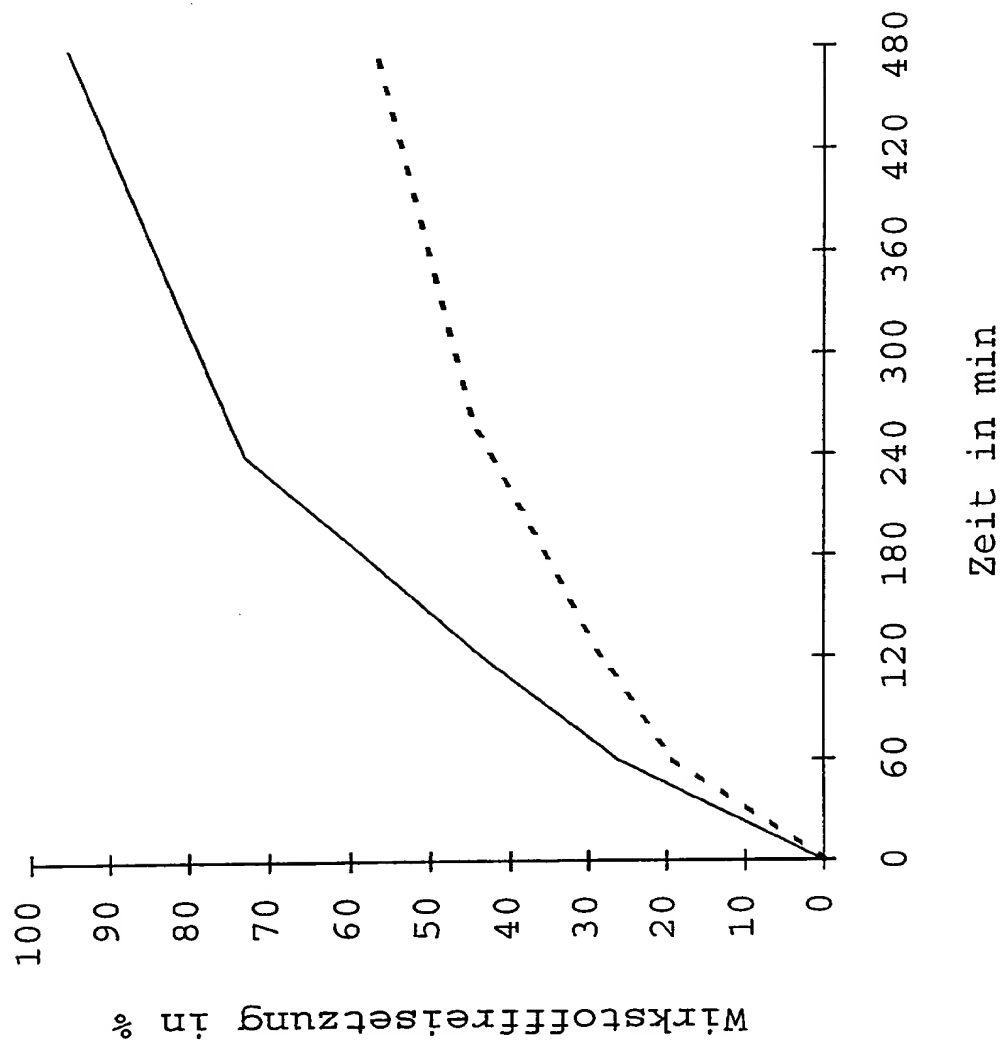


Abbildung 2:

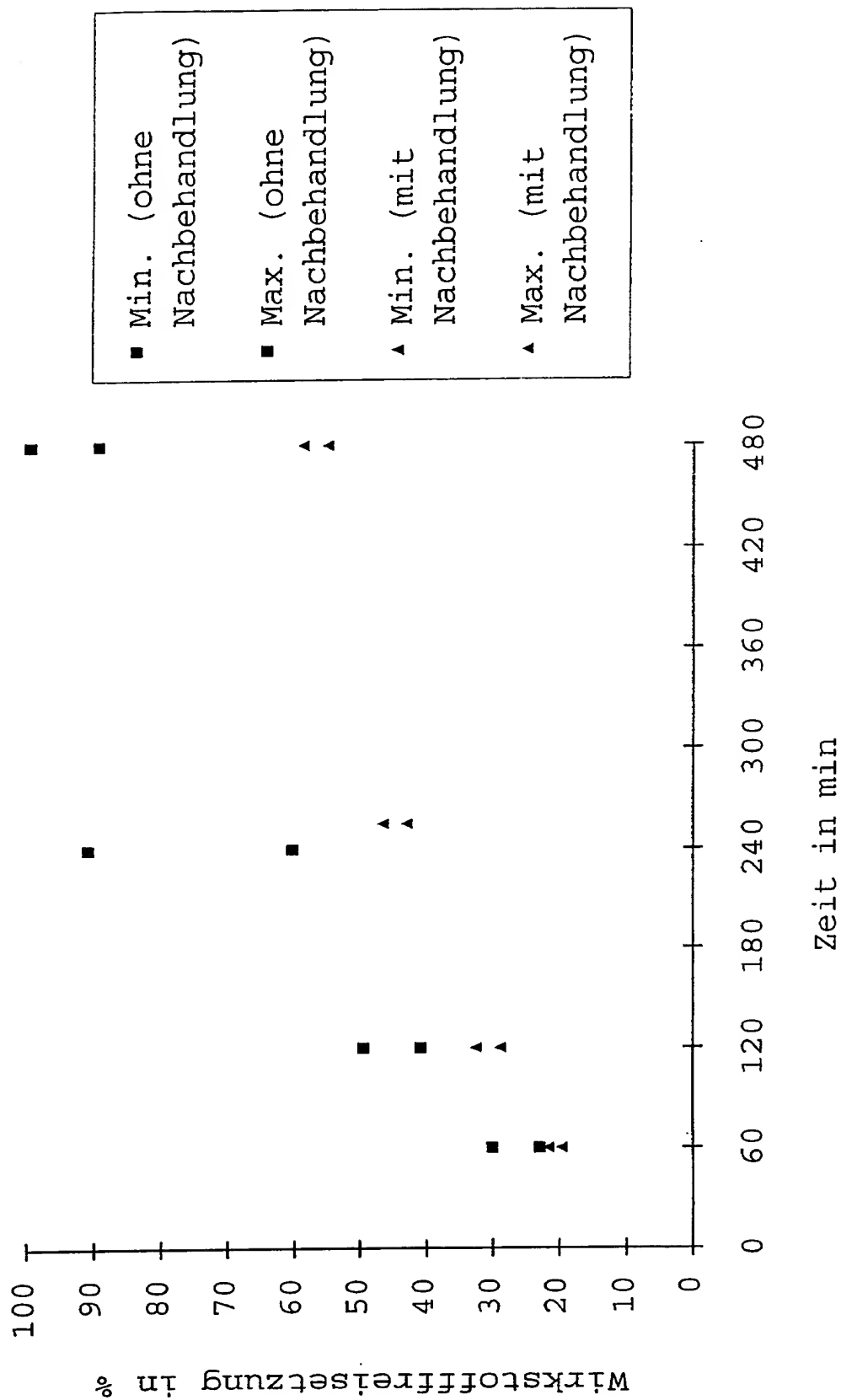


Abbildung 3:

